Année 1975 N°

UNIVERSITE PARIS V – R. DESCARTES

FACULTE NECKER-ENFANTS-MALADES

N°106

THESE

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Claude LEPINTRE

né le 9 Novembre 1949 à NEUILLY-sur-SEINE

Presentée et soutenue publiquement le .....23..Juin..... 1975

DU SYNDROME PSYCHIQUE DE LA PORPHYRIE INTERMITTENTE AIGUE

Président : Monsieur Y. PELICIER, Professeur

Editions de l'A.G.E.M.P.

8, Rue Dante - PARIS Ve

Année 1975 N°

UNIVERSITE PARIS V – R. DESCARTES

FACULTE NECKER-ENFANTS-MALADES

THESE

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Claude LEPINTRE

né le 9 Novembre 1949 à NEUILLY-sur-SEINE

UNIV. LIBRE PARIS

Presentée et soutenue publiquement le .....23..Juin..... 1975

DU SYNDROME PSYCHIQUE DE LA PORPHYRIE INTERMITTENTE AIGUE

Président : Monsieur Y. PELICIER, Professeur

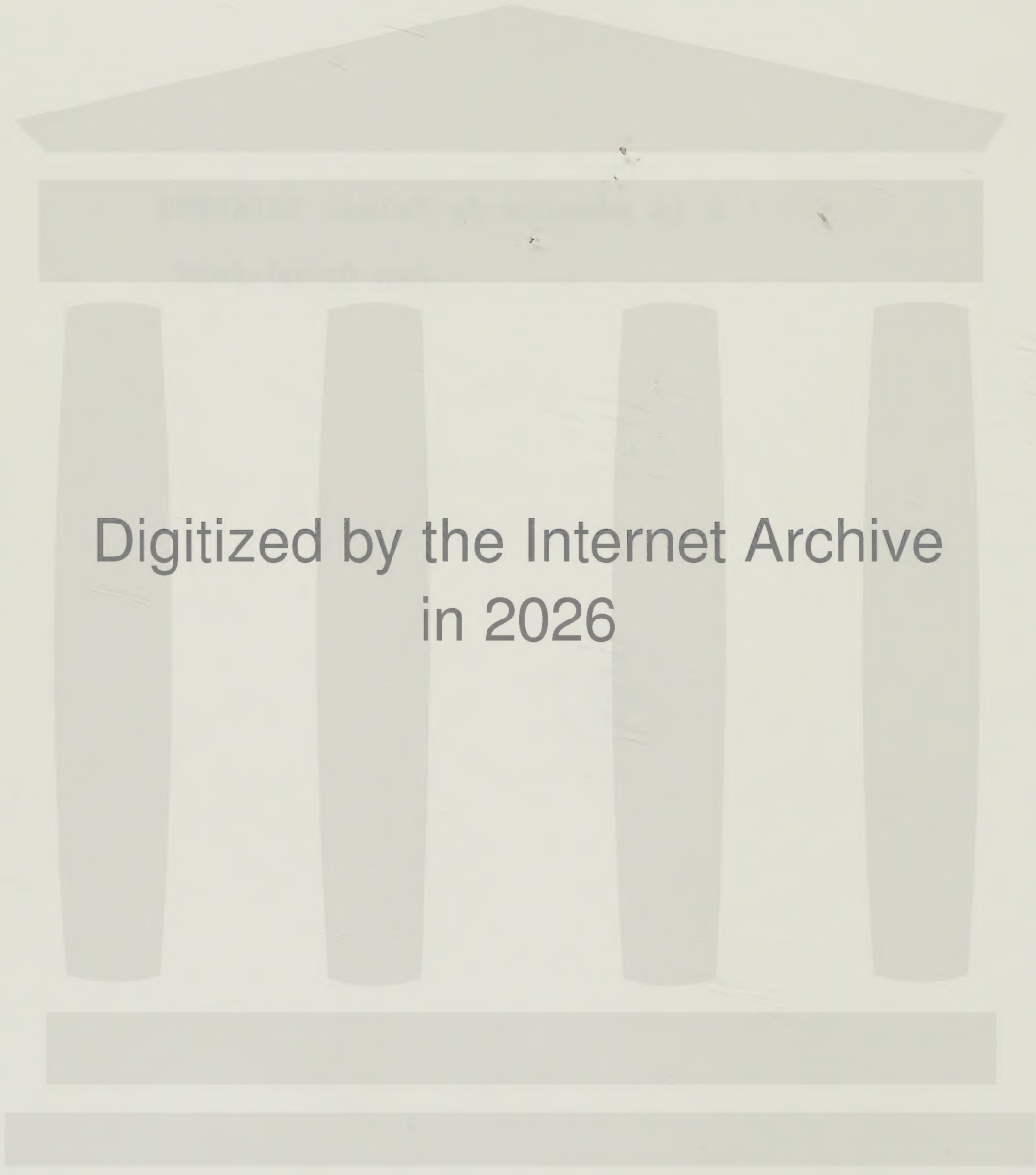
Editions de l'A.G.E.M.P.

8, Rue Dante - PARIS Ve

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A la mémoire de Kalman BALKANYI

Mon Grand-pere



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548117_0031

A ma Grand-mère

A mon Pere et à ma Mère

A tous les membres de ma famille

A mon Maître et Président de Thèse

Monsieur le Professeur PELICIER

Professeur de Psychiatrie

à la Faculté de Médecine

Necker-Enfants Malades

Vous m'avez fait le grand honneur de m'accepter dans votre Service. Je suis heureux d'avoir pu bénéficier de votre précieux enseignement et de votre grande expérience humaine. Veuillez trouver ici l'expression de ma respectueuse et très profonde reconnaissance.

A Monsieur le Docteur GAJDOS

Directeur honoraire

à l'Ecole Pratique des Hautes Etudes

Vous m'avez inspiré le sujet de cette These. Votre haute compétence et votre patience ont été pour moi une aide précieuse, qui m'a permis la réalisation de ce travail. Je vous prie de trouver ici un bien faible témoignage de l'admiration et de l'amitié que je vous porte.

A mon Jury de Thèse

Monsieur le Docteur BAILLY-SALIN

Monsieur le Docteur CHANOIT

Monsieur le Docteur GAJDOS

Monsieur le Docteur ROPERT

Vous m'avez fait l'honneur d'avoir accepté de juger ce travail. Daignez trouver ici l'expression de mes remerciments et le témoignage de ma très grande considération.

A mes Maîtres dans les Hôpitaux

Monsieur le Professeur LEFEBVRE (in memoriam)

Monsieur le Docteur SAINT-PAUL

Monsieur le Docteur BARRILLON

Monsieur le Professeur Agrégé HIRSH

Monsieur le Professeur Agrégé VIALATTE

A Monsieur le Docteur BORENSTEIN

A Monsieur le Docteur BENOIT

A Monsieur le Docteur KRAMARZ

Mes Maîtres dans les Hôpitaux Psychiatriques

A Monsieur le Professeur Agrégé CHARLAS

qui fut mon premier guide dans le monde de la médecine. Son accueil a toujours été chaleureux, et ses conseils précieux. Qu'il trouve ici le témoignage de ma gratitude et de mon profond respect.

A mes Amis

A mes camarades de la Faculté de Médecine

Necker-Enfants Malades

A Michèle

P L A N

I - RAPPEL HISTORIQUE

II - DOSSIER BIOLOGIQUE DES PORPHYRIES

A - Rappel biochimique

B - Classification des porphyries

C - Anatomo-pathologie de la porphyrie Intermittente Aigue

III - FREQUENCE - EPIDEMIOLOGIE

IV - ETIOLOGIE - FACTEURS DECLENCHANTS

V - SIGNES CLINIQUES DE LA PORPHYRIE INTERMITTENTE AIGUE EN DEHORS DU SYNDROME PSYCHIQUE

VI - EXAMENS DE LABORATOIRE

VII - LES FORMES LATENTES

VIII - DIAGNOSTIC

IX - TRAITEMENT

X - ETUDE DU SYNDROME PSYCHIQUE

Chapitre I

RAPPEL HISTORIQUE

SCHERRER, en 1841, montre que l'hémoglobine, sous l'action de l'acide sulfurique, donne un pigment rouge. HOOPESEYLER donne à ce dérivé le nom d'hématoporphyrine.

En 1874, BAUMSTACK découvre ce pigment dans l'urine d'un lépreux, et STOCKVIS en souligne la présence chez un malade traité au Sulfonal. Cet auteur émet l'hypothèse d'une intoxication par le Sulfonal à l'origine de cette porphyrie.

En 1890, le Lancet publie un cas introduisant la notion nouvelle de troubles neurologiques et psychiatriques de l'affection (RANKING et PARDINGTON).

En 1891, la notion de troubles psychiatriques d'allure névrotique à sémiologie polymorphe accompagnant l'émission d'urines rouges est analysée par COPEMAN et CAMBELLS.

GUNTHER réalise la première synthèse chimique de 1911 à 1925. Il parlera entre autres de la notion de traumatisme affectif comme cause déclenchante possible.

En 1915, Hans FISCHER découvre l'uroporphyrine et la coproporphyrine.

En 1929 est publiée la première observation française par COURCOUT, LHERMITTE, BOULANGER et PILET.

En 1937, WALDENSTROM propose une classification, introduit la notion de caractère familial et de transmission par gène dominant pour les porphyries aigues. Cet auteur souligne la fréquence et la sévérité du syndrome psychique dans 25 % des cas.

Après WALDENSTROM, divers auteurs étudient la maladie : SCHMIDT, SCHWARTZ, WATSON aux Etats Unis, RIMINGTON en Angleterre.

En 1954, ROTH publie une revue d'ensemble sur la psychiatrie de la porphyrie.

MARCHAND et AJURRIAGUERRA insistent, en 1949, sur la notion du rôle d'un traumatisme affectif et émotionnel dans la survenue d'une crise de la maladie.

GAJDOS, au Symposium de Capetown, en 1963, propose une classification et des voies thérapeutiques nouvelles.

Chapitre II

DOSSIER BIOLOGIQUE DES PORPHYRIES

A - RAPPEL BIOCHIMIQUE

B - CLASSIFICATION DES PORPHYRIES

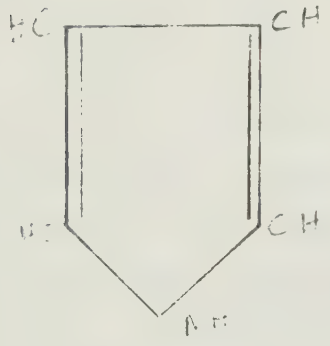
C - ANATOMO-PATHOLOGIE DE LA PORPHYRIE INTERMITTENTE AIGUE

A - RAPPEL BIOCHIMIQUE

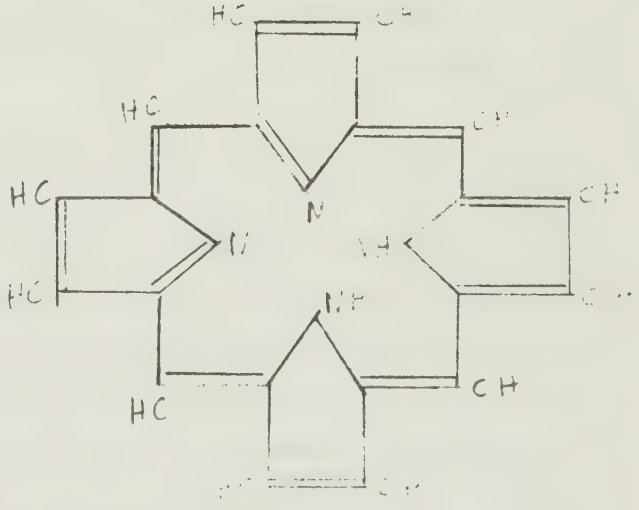
Les porphyries sont des affections rares (1 à 2 cas pour 100.000 habitants), liées à des troubles génétiquement déterminés au métabolisme des porphyrines. Le mécanisme biochimique de ces troubles métaboliques demeure aujourd'hui très mal connu.

1/ - STRUCTURE DES PORPHYRINES

Les porphyrines sont des pigments présentant, à l'état libre, une fluorescence rouge en lumière de Wood. Ce sont des composés tétrapyrolliques cycliques, dont les formules peuvent être ramenées à celle de la porphine, composé synthétisé par Hans Fischer.



pyrrole



porphine

Le remplacement des hydrogènes, aux sommets, par divers groupements fonctionnels, aboutit à la formule des différents types de porphyrines.

Quatre variétés d'isomères peuvent être synthétisées en laboratoire, suivant la disposition des groupements sur les chaînes latérales. Cependant, dans la nature, on ne rencontre que les dérivés I et III. Chacun de ces deux isomères suit son métabolisme propre, car le passage de l'un à l'autre est impossible dans l'organisme.

On rencontre 3 variétés principales de porphyrines chez l'homme :

- les uroporphyrines I et III
- les coproporphyrines I et III
- la protoporphyrine

- L' Uroporphyrine , longtemps considérée comme un pigment exclusivement pathologique chez l'homme, a été récemment mise en évidence, en quantités infimes, dans les urines normales.

- Les Coproporphyrines sont normalement excrétées par le rein en quantité plus élevée (100 à 200 µg/24 h). On les trouve également dans les matière fécales, la bile, le foie, la moelle osseuse, le cerveau.

- La Protoporphyrine, par contre, ne se rencontre jamais dans les urines chez l'individu normal, car elle s'élimine uniquement par voie intestinale. Ce pigment à l'état libre non lié à une protéine, peut être décelé dans la bile, les matières fécales, les globules rouges, le foie, la rate et la moelle osseuse. Combiné à un groupement prosthétique, la protoporphyrine entre dans le groupe fonctionnellement très important des hémoglobines (hémoglobine, myoglobine, cytochromes, peroxydases, catalases). Nous ne mentionnerons, que pour être complet, la deutéro et la mésoporphyrine, que l'on trouve en quantité très faibles dans la bile et les matières fécales. Leur intérêt pratique est minime.

- L'Hématoporphyrine, enfin, n'a qu'un intérêt historique du fait que cette variété non naturelle a été largement utilisée expérimentalement.

Une grande importance pratique s'attache par contre à la présence dans les urines de deux précurseurs simples des porphyrines : ALA et PBG.

2/ - BIOSYNTHESE DES PORPHYRINES

Les porphyrines de l'organisme sont d'origine endogène. Les diverses étapes de leur synthèse intracellulaire ont été établies entre 1945 et 1955 par les équipes de Rittenberg, Shemin , Neuberger et Rimington .

Les précurseurs directs sont représentés par deux composés simples : l'acide succinique et le glycocolle.

Le tableau de la page suivante résume les étapes de cette synthèse ainsi que les enzymes qui les catalysent.

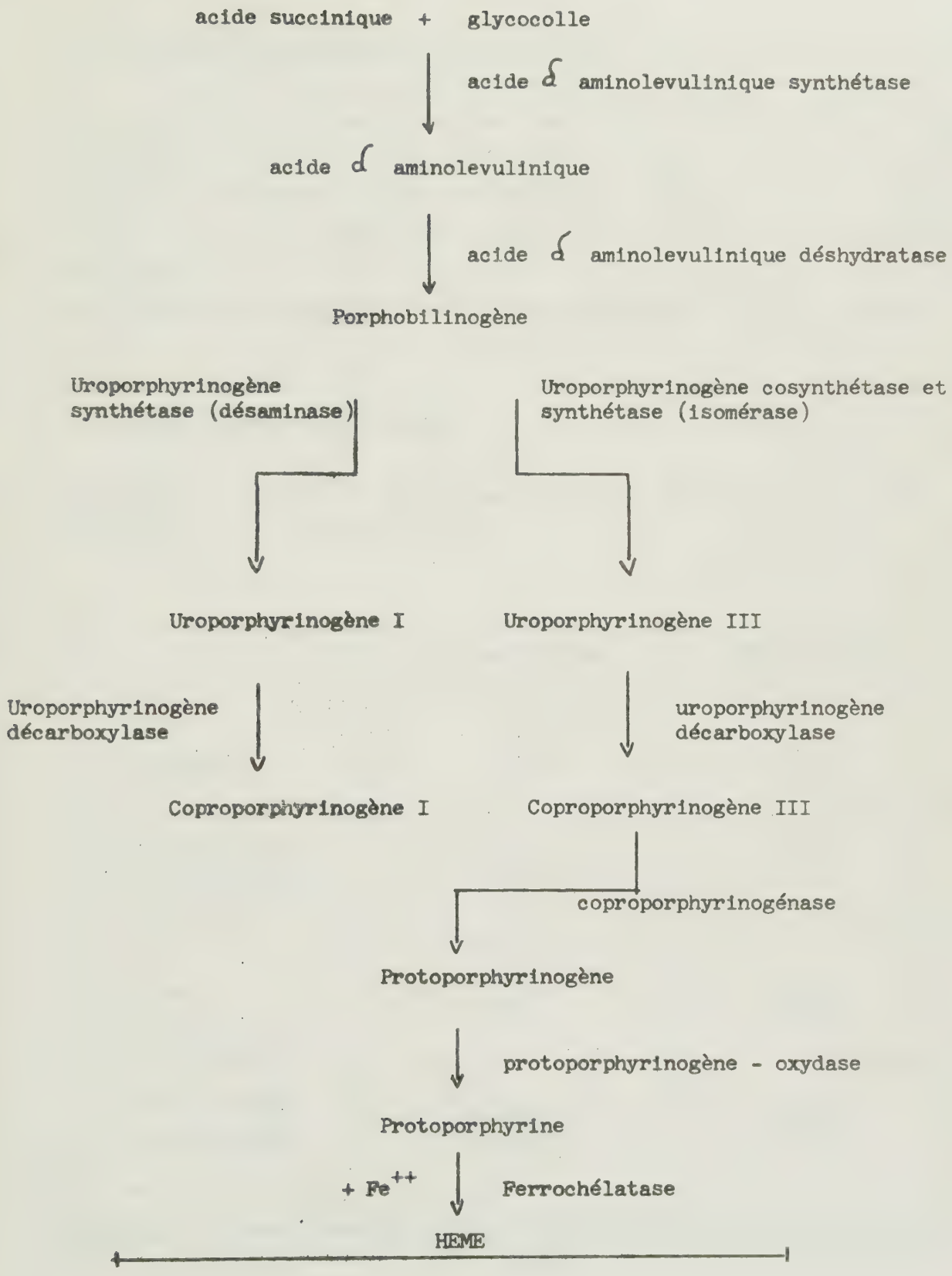


Fig. 1 - Schéma de la biosynthèse des porphyrines, d'après A. Gajdos et M. Gajdos-Torok

La biosynthèse des porphyrines est extrêmement rapide : lors de l'incubation à 37 ° et à pH 7,4 de 150 mg de glycocolle -2 ^{14}C avec 25 ml de sang de lapin riche en réticulocytes, Gajdos observe une synthèse statistiquement appréciable de l'héme en quelques minutes. La biosynthèse des porphyrines est quantitativement adaptée aux besoins de l'organisme en hémoprotéines. Aussi la quantité de porphyrines libres à l'état normal est-elle extrêmement faible.

Cette régulation quantitative de la porphyrinogénèse est très complexe.

3/ - METABOLISME DES PORPHYRINES

Les valeurs normales des taux urinaire et fécal des porphyrines sont indiquées dans le tableau suivant :

	Coproporphyrine	Protoporphyrine
Urines (en mg/24 h.	à 0,050 0,200	néant
Matières fécales (en mg/g de fécès désséchées)	à 0,005 0,012	à 0,006 0,041
Plasma (en mg/100 ml)	néant	néant
Globules rouges (en mg/100 ml)	à 0,005 0,010	à 0,030 0,050

Tableau 1 : Valeurs normales du taux des porphyrines dans les urines et les matières fécales (d'après A. GAJDOS et M. GAJDOS-TOROK)

Le taux urinaire de l'uroporphyrine varie selon les auteurs de 0 à 40 µg/24h.

4/ - ACTION BIOLOGIQUE DES PORPHYRINES

Il apparaît que les porphyrines et leurs précurseurs sont dépourvus d'effet pharmacodynamique. Laction photosensibilisante des porphyrines est par contre bien établie. Elle est en grande partie responsable du syndrome cutané de certaines porphyries.

B - CLASSIFICATION

Les troubles métaboliques congénitaux sont responsables de plusieurs variétés de porphyries.

De nombreuses classifications ont été proposées. Aucune n'apparaît entièrement satisfaisante, du fait de l'intrication des facteurs héréditaire, clinique, biochimique et pathogénique dans les différentes variétés de ces affections.

- En 1954, SCHMIDT et ses collaborateurs publient la classification suivante :

1) PORPHYRIE ERYTHROPOIETIQUE

2) PORPHYRIES HEPATIQUES

a) type intermittent aigu
b) type cutané tardif
c) type mixte

- WATSON complète cette classification en 1960 :

1) PORPHYRIE ERYTHROPOIETIQUE

2) PORPHYRIES HEPATIQUES

a) Intermittente aiguë héréditaire (dominante)
- manifeste
- latente

b) Porphyrie héréditaire mixte ou Variégata (dominante)
- cutanée, avec peu ou pas de manifestations aigues
- sans syndrome cutané
- combinaisons variables
- latente

c) Cutanée héréditaire (?)

d) Constitutionnelles ou idiosyncrasiques

- Agents chimiques
- Idiopathique
- Coïncidant avec des maladies systémiques

e) Acquises

- Secondaires à un hépatome
- Secondaires à un fongicide

- GOLDBERG et RIMINGTON proposent une autre classification, également assez complexe :

1) PORPHYRIE ERYTHROPOIETIQUE CONGENITALE

2) PORPHYRIE INTERMITTENTE AIGUE

3) PORPHYRIE CUTANEE HEPATIQUE

a) Formes héréditaires

- Porphyrie cutanée tardive héréditaire ou protoporphyrie de Waldenstrom
- Porphyrie mixte
- Porphyrie variégata

b) Formes acquises

- Porphyrie cutanée tardive symptomatique
- Porphyrie des
- Porphyrie turque
- Adénome hépatique producteur de porphyrines.

4) PORPHYRIES PROVOQUEES EXPERIMENTALEMENT

A la lumière de ces trois classifications, il apparaît que la porphyrie cutanée peut être associée à d'autres porphyries ou au contraire demeurer isolée.

WALDENSTROM propose une classification simplifiée :

1) Porphyrie aigue intermittente

2) Porphyrie cutanée tardive symptomatique

3) Porphyrie cutanée tardive héréditaire

4) Proto coproporphyria.

Cependant cette classification reste incomplète puisqu'elle ne mentionne pas la maladie de Gunther ; de plus, elle ne tient pas compte de la distinction entre porphyries érythropoiétiques et hépatiques. Elle ne mentionne pas non plus la coproporphyrie héréditaire, ni la coproporphyrie érythropoiétique.

La classification universellement admise actuellement est celle proposée par GAJDOS au Symposium de Cape Town, en 1963.

1) PORPHYRIES HEPATIQUES

a) Porphyrie intermittente aigue

b) Porphyries cutanées

c) Porphyrie variégata ou mixte

d) Coproporphyrie héréditaire

2) PORPHYRIES ERYTHROPOIETIQUES

a) Porphyrie érythropoietique ou maladie de Gunther

b) Protoporphyrie érythropoietique

c) Coproporphyrie érythropoietique.

A la suite de travaux récents, GAJDOS a été amené à modifier cette modification. Voici celle qu'il propose aujourd'hui, fondée avant tout sur le lien prédominant de la surproduction des porphyrines.

I - PORPHYRIE ERYTHROPOIETIQUE : maladie de Gunther ou porphyrie congénitale érythropoietique.

II - PORPHYRIES HEPATIQUES

- Porphyrie intermittente aigue
- Porphyrie cutanée dite tardive
- Porphyrie variegata ou mixte
- Coproporphyrie héréditaire

III - PORPHYRIE HEPATO-ERYTHROPOIETIQUE

- Protoporphyrie dite érythropoiétique.

Tableau 2 : Classification des Porphyries (d'après Gajdos).

C - ANATOMIE PATHOLOGIQUE

En ce qui concerne le syndrome abdominal, les recherches anatomo-pathologiques se sont jusqu'ici revélées négatives. En effet, au cours des interventions chirurgicales, on n'a pu que mettre en évidence l'intégrité des organes abdominaux.

Il n'en va pas de même pour les syndromes neurologique et psychiatrique. Il existe en effet des lésions au niveau des nerfs périphériques, des neurones des cornes antérieures, du cortex, des noyaux gris et du cervelet, ainsi que des lésions vasculaires et des dépôts pigmentaires.

L'altération la plus fréquente intéresse la gaine myélinique des nerfs périphériques.

Au niveau des cornes antérieures, on observe une ballonisation des corps cellulaires avec chromatolyse centrale et latéralisation du noyau. Ces lésions seraient réactionnelles à l'atteinte du système nerveux périphérique.

Au niveau du cortex, des noyaux gris et du cervelet, les lésions, souvent mal systématisées, sont d'intensité variable, représentées le plus souvent par une cytolyse avec disparition plus ou moins complète du corps cellulaire.

Ces lésions du système nerveux sont caractérisées par leur très grand polymorphisme.

On ignore encore, à l'heure actuelle, si c'est l'atteinte de la myéline ou celle du cylindraxe qui constitue la lésion neurologique primitive. Certains auteurs (GIBSON et GOLDBERG) ont observé une démyélinisation des nerfs périphériques deux semaines après l'apparition des paralysies.

CAVANAGH et MILLICK ont observé au contraire une dégénérescence rétrograde extensive au niveau des fibres motrices et sensitives sans démyélinisation primaire.

Sur le plan de la pathogénie, les altérations pourraient s'expliquer soit comme étant "une réaction diffuse toxique", soit comme étant consécutives à des "désordres d'origine métabolique", soit encore comme étant d'origine ischémique.

Pour GAJDOS, "la symptomatologie clinique des épisodes aigus neurologiques ou psychiques s'explique assez bien par les anomalies morphologiques du système nerveux. L'atteinte des neurones périphériques et des cellules des cornes antérieures de la moelle se traduit cliniquement par des phénomènes parétiques et paralytiques. Les lésions morphologiques observées dans le cerveau et le cervelet pourraient rendre compte des troubles mentaux. Les troubles sensitifs trouveraient leur explication dans l'atteinte des fibres sensitives mise en évidence au niveau des muscles".

De plus, les lésions hypothalamiques constatées par certains auteurs (PERLROTH et coll.) pourraient expliquer la sécrétion exagérée d'hormone antidiurétique. Les crises douloureuses abdominales, pour GIBSON et GOLDBERG, s'expliqueraient par des lésions des fibres motrices préganglionnaires entraînant des perturbations de la motricité de certains segments intestinaux.

L'hypertension artérielle, souvent observée, trouverait également son explication dans des lésions des fibres afférentes venues des sinus aortiques et carotidiens.

Chapitre III

FREQUENCE, EPIDEMIOLOGIE

Les porphyries, si elles demeurent des affections rares, sont cependant loin d'être exceptionnelles.

On en compte environ 1 à 2 cas pour 100.000 habitants. Il existerait donc en France environ un millier de cas de porphyries. Cependant, il ne faut pas cublier les porteurs sains, qui sont susceptibles de présenter d'un jour à l'autre un tableau clinique plus ou moins grave. Le nombre de ces porteurs apparemment sains est sans doute bien plus grand que le nombre des malades. Les porphyries se transmettent selon le mode dominant à l'exception de la maladie de Gunther, où la tare est récessive.

La fréquence des diverses variétés diffère considérablement selon les statistiques, et également selon les pays. Par exemple la maladie de Gunther n'a jamais été observée en Suède ; la porphyrie Variégata, forme rare en Europe, est très fréquente en Afrique du Sud dans la population blanche ; chez les Bantous , c'est au contraire la porphyrie cutanée qui prédomine. En ce qui concerne la France, nous donnerons la statistique rapportée par GAJDOS à partir de 124 cas cliniquement manifestes et dignostiqués de façon certaine.

Porphyrie intermittente aigue	77 cas (62,1 %)
Porphyrie cutanée	39 cas (31,5 %)
Porphyrie variegata	2 cas (1,6 %)
Coproporphyrie héréditaire	1 cas (0,8 %)
Protoporphyrie érythropoiétique	4 cas (3,2 %)
Maladie de Gunther	1 cas (0,8 %)

Fréquence des diverses variétés de porphyries en France
(d'après GAJDOS et GAJDOS-TOROK)

La porphyrie intermittente aigue est donc de loin la forme la plus fréquente de porphyrie, puisqu'elle représente près de deux tiers des cas.

Le syndrome psychique, qui est notre sujet proprement dit, est l'apanage de la porphyrie intermittente aigue. On l'observe également dans la porphyrie variégata, qui ne diffère cliniquement de la porphyrie intermittente aigue que par l'apparition, non obligatoire, d'un syndrome cutané. La rareté de cette dernière variété en France explique que notre étude psychique soit limitée à la porphyrie intermittente aigue.

Chapitre IV

ETIOLOGIE - FACTEURS DECLENCHANTS

La preuve de la nature héréditaire de l'affection n'a été apportée avec certitude qu'en 1937, lorsque Waldenstrom reconnut son caractère mendélien dominant non lié au sexe.

La possibilité d'une influence géographique a été évoquée par certains auteurs, dont Waldenstrom, qui remarqué que la maladie était mille fois plus fréquente dans le nord de la Suède que dans la partie Sud du pays. En fait, on s'aperçut par la suite qu'il s'agissait d'une famille porphyrique géante habitant un district du Nord.

La grande fréquence de l'affection dans certaines régions de la Suisse pourrait s'expliquer de la même manière. En France, il n'existe aucune influence régionale.

Il est prouvé à l'heure actuelle que la porphyrie intermittente aigue est plus fréquente chez la femme que chez l'homme, le rapport de fréquence étant environ de 3 femmes pour 2 hommes atteints.

Les manifestations cliniques surviennent en général assez tardivement. Il n'est pas rare en effet de voir les premiers symptomes apparaître après 60 ans.

Cependant, c'est entre 20 et 40 ans que le début clinique s'observe le plus fréquemment. Dans l'enfance, les manifestations cliniques sont exceptionnelles (5 cas sur 219 dans la statistique publiée par Waldenstrom en 1957).

Il est fréquent enfin que la tare demeure cliniquement latente tout au long de la vie.

GAJDOS souligne que "la tendance de la tare à l'expression clinique est relativement faible. Celle-ci se produit le plus souvent sous l'effet d'un facteur déclenchant".

Parmi ces facteurs déclenchants, la prise de médicaments, et en particulier de barbituriques, même à faible dose, est en effet souvent mortelle chez un sujet atteint de porphyrie intermittente aigue. Ce facteur déclenchant est retrouvé dans plus de la moitié des cas.

De nombreux autres médicaments sont responsables du déclenchement d'une crise.

- Les sulfamides, qui augmentent l'excrétion urinaire des porphyrines même chez les sujets sains
- les diurétiques mercuriels
- tous les somnifères non barbituriques
- de nombreux composés utilisés pour l'anesthésie générale.
- la morphine, la quinine, les antipaludéens de synthèse, la cocaïne, la phénylbutazone, Griséofulvine, peuvent être responsables de l'apparition d'un épisode aigu.
- Chanseau, dans sa thèse, note également le role déclenchant de l'Aspirine, de la scopolamine, du méprobamate, des corticoïdes, de la codéïne, des oestrogènes, des hydantoïnes.

Il nous semble important d'insister sur le fait que dans une famille où il existe un sujet atteint de porphyrie intermittente aigue, les autres membres de la famille ont une chance sur deux d'être porteurs de la tare.

La prudence serait donc de n'administrer les médicaments précités à aucun des membres de la famille.

Nous ne pouvons pas manquer ici de rapporter la conclusion de Gajdos : "pour les porteurs de la tare, les facteurs les plus dangereux sont les médecins et les pharmaciens".

En dehors des médicaments, notons le role favorisant de l'alcool, des infections, d'une intoxication par le plomb.

Enfin, la crise de porphyrie intermittente aigue est souvent déclenchée par un traumatisme affectif. Il peut s'agir de conflits conjugaux, d'une visite de la mère, d'un accouchement, d'une intervention chirurgicale vécue comme une agression, d'un traumatisme cranien. Tous ces facteurs psychologiques peuvent soit précéder immédiatement le déclenchement de la crise, soit, le plus souvent, être suivis pendant quelques temps de troubles vagues, annonciateurs de la crise.

Chanseau parle à ce propos d' "Aura porphyrique" précédant la survenue d'un épisode aigu neurologique, abdominal et psychique.

La sensibilité vis à vis de ces agents déclenchants est très variable selon les sujets. Ainsi, il peut même arriver que les barbituriques soient bien tolérés.

Enfin, dans bien des cas, aucun facteur déclenchant n'a pu être mis en évidence.

Chapitre V

SIGNES CLINIQUES DE LA PORPHYRIE INTERMITTENTE AIGUE EN DEHORS DU SYNDROME PSYCHIQUE

Au syndrome psychique s'associent deux grands syndromes :

1) Un syndrome abdominal

2) Un syndrome neurologique

Chacun peut exister isolément, successivement, ou en association avec les autres.

Les manifestations abdominales de l'affection sont le plus souvent les premières en date.

I - LE SYNDROME ABDOMINAL

Le syndrome abdominal est caractérisé par le trépied :

- douleurs abdominales
- constipation
- vomissements

A/ - Les douleurs abdominales

Elles sont en général extrêmement violentes : "le malade souffre de douleurs effrayantes, qui lui arrachent des cris", rapporte F. HANUS dans sa thèse. Il s'agit de douleurs à type de coliques, avec crampes, sensation d'écrasement abdominal. Elles peuvent être continues ou entrecoupées de plases d'accalmie. Leur siège est variable : épigastrique, périombilical, latéral ; parfois lombaire, voire dorsal. Il peut s'agir, dans certains cas, de douleurs précordiales. Elles peuvent se généraliser à l'ensemble de l'abdomen et même irradier vers les organes génitaux externes.

B/ - La constipation

Quasi constante, opiniatre, résistante aux laxatifs, elle précède souvent la crise douloureuse. Rarement, elle peut être remplacée par une diarrhée, qui ne doit donc pas faire éliminer le diagnostic.
La constipation dure de quelques jours à plusieurs semaines.

C/ - Les vomissements

Abondants et répétés, ils sont eux aussi pratiquement constants. Ils peuvent entraîner à la longue une déshydratation avec déséquilibre hydroélectrolytique.

On est toujours frappé par l'attitude psychique du sujet. On note en effet l'angoisse, l'inquiétude psychomotrice, la tendance à l'exagération dans l'expression des douleurs. Si ces troubles psychiques restent en général mineurs, on a signalé cependant dans plusieurs cas des tentatives de suicide.

En règle générale, cette symptomatologie fonctionnelle bruyante ne s'accompagne d'aucun signe abdominal objectif. Les erreurs de diagnostic sont fréquentes conduisant malheureusement assez souvent à une intervention chirurgicale inutile et de conséquence souvent catastrophique, du fait de l'utilisation des analgésiques (en particulier barbituriques) et des anesthésiques.

Ce syndrome abdominal associant douleur, constipation et vomissements s'accompagne parfois de troubles vasomoteurs. Ainsi, ce sont des spasmes de l'artère rétinienne qui sont à l'origine des amauroses transitoires, fréquemment rencontrées. Des palpitations avec sensations d'hyperpulsatilité des vaisseaux se rencontrent également.
Il peut exister une fébricule avec subictère, tachycardie et hypertension artérielle.

Un symptome est fondamental : c'est l'émission d'urines rouges, ou prenant une coloration rougeâtre sous l'effet de la lumière ou du chauffage en milieu acide.

Devant un tel tableau de "ventre aigu", le diagnostic de porphyrie est facile lorsqu'on y pense. La crise peut disparaître en quelques heures comme se prolonger des semaines. Elle guérit toujours spontanément, la tachycardie étant le symptome qui persiste le plus longtemps.

L'épisode peut rester isolé pendant des années, ou être immédiatement suivi de manifestations neurologiques. L'évolution : syndrome abdominal - intervention chirurgicale par erreur de diagnostic - apparition d'un syndrome neuropsychique, est encore malheureusement assez fréquente

II - / LE SYNDROME NEUROLOGIQUE /

Il est extrêmement polymorphe, associant des paralysies, des paresthésies, des crises épileptiformes, chacun de ces symptomes pouvant rester isolé.

Les paralysies sont les manifestations les plus fréquentes du syndrome neurologique de la porphyrie intermittente aigue. Ce sont en général des paralysies de type périphérique, avec amyotrophie très importante, abolition des réflexes ostéotendineux et douleurs plus ou moins vives.

Elles s'installent en général progressivement, précédées dans la plupart des cas de paresthésies et de sensation de faiblesse. Elles atteignent avec une fréquence sensiblement identique les membres supérieurs et les membres inférieurs. Le tableau de quadriplégie est fréquent. Les paralysies prédominent aux extenseurs, comme dans le saturnisme.

Une topographie radiculaire des paralysies est fréquente au niveau des membres.

En général, ces paralysies ont un caractère extenso-progressif, aboutissant souvent à la quadriplégie. Les muscles abdominaux et plus rarement les sphincters peuvent alors être atteints. L'atteinte des muscles respiratoires n'est pas rare, et entraîne une insuffisance respiratoire aigue. Lorsque le syndrome neurologique s'étend au bulbe, on assiste à une paralysie des centres respiratoires et cardiovasculaires pouvant provoquer la mort subite. " L'insuffisance respiratoire aigue est la complication la plus redoutable de la porphyrie intermittente aigue." (Gajdos)

Les paralysies des nerfs crâniens peuvent s'observer isolément, mais le plus souvent elles accompagnent les épisodes neurologiques fortement extensifs. Les nerfs le plus fréquemment atteints sont le facial, les nerfs oculaires (provoquant diplopie, strabisme, ptosis), l'hypoglosse (troubles de la déglutition), le spinal.

- L'amyotrophie est importante et d'installation rapide. Elle est responsable d'un amaigrissement qui peut être spectaculaire par son intensité et sa rapidité.

- Contrairement aux troubles subjectifs de la sensibilité, les troubles sensitifs objectifs sont très rares.
  Des troubles thermiques ont été signalés au niveau des avant-bras, du tronc et des jambes (Garcin, Escalier, Gajdos, Gajdos-Torok, Godlewski, Lapresle).

GAJDOS souligne que "la recherche de ces troubles est difficile chez ces malades paralysés et présentant très souvent un état psychique plus ou moins anormal.".

Dans le bilan neurologique, on doit tenir compte des troubles psychiques, qui, sous leur forme mineure, sont toujours présents. Ils sont sans doute en grande partie responsables des douleurs, des sensations bizarres au niveau des bras et des jambes, des paralysies, des crampes,

Une belle illustration en est cette observation rapportée par NOEL : " Parfois la malade se prétend incapable de marcher et s'écroule lorsqu'on la met debout, alors qu'un peu plus tard, sous l'effet d'une suggestion ferme, la marche devient possible et même normale".

Bien que CHANSEAU, dans sa thèse, ait souligné la rareté des signes de conversion hystériques dans la porphyrie intermittente aigue, il nous semble important d'insister, à propos de ces paralysies et de ces douleurs, sur l'absence de systématisation, leur caractère variable, labile, réversible d'un instant à l'autre, sans troubles objectifs de la sensibilité, et survenant sur un terrain psychique particulier.

DELAY rapporte l'observation suivante : "L'aspect de la malade est celui d'une quadriplégique, et si on lui demande de lever le bras gauche, elle essaie de la soulever avec la main droite, mais vient-on à la changer de lit qu'elle proteste, se débat, mettant en jeu ses quatre membres sans qu'une diminution de la force musculaire apparaisse".

Il semble donc, à la lumière de ces observations, que coexistent d'une part un syndrome neurologique indéniable, avec amyotrophie et aréflexie, d'autre part d'authentiques paralysies hystériques, sans substratum neurologique décelable.

La coexistence de ces deux syndromes chez un même malade peut poser de graves problèmes diagnostiques.

Les crises épileptiformes méritent une mention spéciale. Non tant pour leur fréquence (10 % des cas) que du fait qu'elles peuvent représenter la première manifestation clinique de la porphyrie intermittente aigue.
Dans ce dernier cas en effet, la prescription excusable des barbituriques peut déclencher un syndrome paralytique d'une extrême gravité. Là encore, de même que pour les paralysies et les troubles sensitifs, il importe de bien faire la distinction entre la réelle crise convulsive épileptiforme, et la crise hystérique sans manifestations électro-encéphalographiques décelables. Nous mentionnerons seulement, à cause de leur rareté, les formes imitant les tableaux d'une encéphalité aigue, d'un syndrome cérébelleux, ou d'un Guillain-Barré.

Le syndrome neurologique comme le syndrome abdominal s'accompagne enfin très souvent d'une oligurie, avec fébricule, hyperazotémie, leucocytose modérée, tachycardie, hypertension artérielle, oedèmes périphériques.

Il évolue en général vers la guérison complète, dans un laps de temps variable. Les troubles subjectifs de la sensibilité peuvent persister durant des mois, voire des années, mais finissent toujours par disparaître.

Mais en cas de paralysie bulbaire, l'évolution se fait souvent, malgré la respiration assistée, vers la mort.

Chapitre VI

EXAMENS DE LABORATOIRE

Le diagnostic de porphyrie intermittente aigue ne peut être affirmé que par le dosage des porphyrines et de leurs précurseurs.

"Au cours de la porphyrie intermittente aigue cliniquement manifeste, on trouve en général dans les urines une quantité élevée de porphobilinogène et d'uroporphyrine, et une légère augmentation du taux de la coproporphyrine et de l'acide δ amino-levulinique.

Les taux urinaires de ces composés sont très variables d'un sujet à l'autre et même d'un jour à l'autre chez un même sujet.

- Le taux de porphobilinogène peut être très augmenté, atteignant parfois 100 mg/24 h., soit 100 fois le taux normal.
- Le taux d'uroporphyrine augmente en général de façon plus modérée, mais peut atteindre plusieurs milligrammes par 24 h.
- Le taux d'acide δ amino-lévulinique est lui aussi augmenté.

Dans les matières fécales, on note surtout une augmentation des taux de coproporphyrine et de protoporphyrine. Le taux d'uroporphyrine est moins nettement augmenté que dans les urines.

De nombreux auteurs ont noté l'absence de corrélation entre l'excrétion des porphyrines et la gravité de l'état clinique.

Ainsi, pendant la période d'état du syndrome clinique, les taux urinaires de l'acide δ amino-lévelinique, du porphobilinogène et de l'uroporphyrine sont extrêmement variables. La teneur urinaire en porphobilinogène peut même rester normale au cours d'une poussée aigue. A l'inverse, ces taux peuvent demeurer élevés pendant les périodes de rémission clinique complète.

En dehors de l'élimination accrue des porphyrines et de leurs précurseurs, il existe d'autres anomalies biologiques. Elles sont cependant inconstantes.

Ce sont :

- des troubles du métabolisme des électrolytes
- une augmentation du taux de l'urée sanguine
- une augmentation ou au contraire une diminution du taux de cholestérol
- une albuminurie
- des anomalies du métabolisme du tryptophane
- une hyperleucocytose modérée.

Parmi les autres examens complémentaires à demander, signalons l'électro-encéphalogramme, qui donne des résultats variables, en général normaux et peu évocateurs.

Chapitre VII

LES FORMES LATENTES

La porphyrie intermittente aigue peut demeurer cliniquement muette pendant de longues années, voire toute la vie. En effet, le nombre des sujets présentant des manifestations cliniques est bien inférieur à celui donné par la génétique. Il est très important d'effectuer une enquête familiale chaque fois que le diagnostic est porté chez un membre de la famille, afin de dépister ces formes latentes. Cette importance tient aux dangers que représente l'administration de certains médicaments chez ces sujets.

Sur le plan psychiatrique, il nous paraît intéressant de rapporter ici l'enquête effectuée, sur 2500 malades mentaux hospitalisés, par Rudolphe KAELBING, James B. CRAIG et Benjamin PASAMANICK. Ces auteurs ont dépisté 9 cas de porphyrie latente évoluant dans un tableau de schizophrénie (6 cas), de névrose (1 cas), de dépression (1 cas) de syndrome psychosomatique (1 cas).

Ces observations, ainsi que la fréquence de personnalités pathologiques dans les familles de porphyriques, tendent à montrer qu'il existe une corrélation entre les troubles de la personnalité et la tare, même lorsque celle-ci ne se manifeste pas cliniquement. ROOTH estime que la porphyrie intermittente aigue est plus fréquente chez les sujets qui ont une personnalité perturbée. Pour la majorité des auteurs, les troubles de la personnalité sont consécutifs à l'existence de la tare.

Chapitre VIII

DIAGNOSTIC

1/ - DIAGNOSTIC POSITIF

Le diagnostic positif de la porphyrie intermittente aigue est difficile. Il devra être évoqué devant toute crise douloureuse abdominale de cause inconnue. Le tableau est parfois évocateur du fait de la survenue de la crise sur un terrain psychique particulier. La crise est vécue dans une atmosphère théâtrale, chez un malade particulièrement agité, voire confus.

Si l'émission d'urines rouges facilite grandement le diagnostic, elle est malheureusement inconstante. L'absence de signes physiques doit être évocatrice. L'interrogatoire permettra parfois de retrouver l'absorption de médicaments porphyrinogènes, ou la survenue de crises semblables dans les antécédents personnels ou familiaux. Cependant, dans bien des cas, on ne pense pas à la porphyrie, et c'est là une erreur qui peut conduire à la catastrophe, si le clinicien, devant ce tableau batard, en vient à préconiser une intervention ou à administrer des substances dangereuses. Les manifestations paralytiques et les troubles psychiques sont évocateurs, surtout lorsqu'ils surviennent simultanément. En fait, c'est uniquement le laboratoire qui permet d'affirmer avec certitude le diagnostic, par l'analyse urinaire. Encore faut-il que le laboratoire choisi soit compétent, ce qui est rarement le cas pour ce genre d'examens spécialisés.

2/ - DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

Les affections pouvant donner un syndrome abdominal aigu sont inombrables. L'essentiel, on ne le redira jamais assez, est de penser à la porphyrie. C'est un diagnostic que tout praticien doit avoir constamment présent à l'esprit.

Lorsque ce sont les manifestations psychiatriques qui dominent le tableau clinique, qu'il s'agisse d'un syndrome confusionnel, d'une crise anxieuse, d'un syndrome hystérique, là encore, il ne faut pas oublier d'évoquer la possibilité d'une porphyrie avant d'entreprendre une thérapeutique psychiatrique.

Devant un syndrome abdominal, on éliminera toutes les crises abdominales douloureuses : appendicite, occlusion intestinale, perforation, colique hépatique, pancréatite aigue, grossesse extra-utérine, etc....

On pensera également à la maladie périodique, aux paralysies de l'hypokaliémie, au saturnisme.

La forme neurologique peut être confondue avec toutes les polynévrites, le syndrome de Guillain-Barré, la poliomyélite, les radiculites cervicales ou lombosacrées, les encéphalites...

L'association de signes nerveux et abdominaux peut exister dans la périartérite noueuse, Cette affection est d'ailleurs parfois associée à la porphyrie intermittente aigue.

Chapitre IX

TRAITEMENT

Le traitement de la porphyrie intermittente aigue réside avant tout dans une prophylaxie efficace. On ne redira jamais assez la nécessité fondamentale de l'enquête familiale. Les examens d'urines doivent être répétés, car, bien souvent, chez l'enfant, ils ne permettent pas de dépister la maladie.

Une grande précaution dans le maniement des médicaments s'impose. Elle représente une mesure préventive efficace des accidents, souvent très graves, liés à l'absorption de certaines substances. Nous ne citerons pas ici la liste de tous les médicaments contre-indiqués, mais nous rappellerons cependant que l'administration de barbituriques en cas de crise ou une intervention chirurgicale devant un syndrome abdominal aigu peuvent avoir des conséquences dramatiques.

Le traitement symptomatique des douleurs abdominales et des vomissements peut comporter de l'aspirine et de la belladone. Pour l'insomnie, on pourra prescrire un neuroleptique de la famille des phénothiazines. Les crises convulsives seront traitées par le bromure et le chloral, ou mieux, le paraldéhyde.

Il est bon de préconiser un régime riche en calories chez ces malades susceptibles d'un amaigrissement rapide.

L'action curatrice d'un régime riche en glucides semble probable.

En cas de vomissements importants, la réparation des désordres hydroélectrolytiques est fondamentale.

En ce qui concerne les paralysies, on doit recourir le plus tôt possible à la rééducation motrice.

Tous ces traitements, comme on peut le constater, sont purement symptomatiques. En effet, il n'existe pas, à l'heure actuelle, de thérapeutique de fond à la porphyrie intermittente aigue, bien que diverses substances aient été tour à tout proposées (BAL, EDTA, vitamines, ACTH).

GAJDOS et BARIETY ont proposé l'administration d'AMP à la dose quotidienne de 200 à 250 mg. Les résultats semblent encourageants.

Cependant, il ne faut pas perdre de vue que l'appréciation de l'efficacité objective de toutes ces thérapeutiques est rendue très délicate du fait de l'existence fréquente de rémissions spontanées.

Chapitre X

ETUDE DU SYNDROME PSYCHIQUE

Les manifestations psychiques sont quasi-constantes dans la porphyrie intermittente aigue. Elles sont extrèmement variables.

Elles sont signalées dès 1891 par Copeman . Waldenstrom, dans sa thèse, note que les signes psychiques représentent les manifestations inaugurales de l'affection dans 20 % des cas. Il est universellement admis, actuellement, que la fréquence des signes psychiques dans la porphyrie intermittente aigue n'est pas une simple coincidence. Mais le rapport direct entre les troubles mentaux et la maladie demeure inconnu.

Le syndrome psychique se caractérise par son polymorphisme et sa grande variabilité chez un même sujet.

Cette grande variabilité est bien résumée par DELAY et ses collaborateurs. "On a relevé presque constamment des troubles du caractère se manifestant par de l'agressivité, de l'irritabilité, des colères, des pleurs ; il s'y associe souvent des troubles de l'humeur : généralement du type dépressif avec parfois réactions de suicide, plus rarement de type expansif avec agitation, insomnie, état hypomaniaque. Plus particuliers apparaissent les troubles d'ordre névropathiques, étiquetés pithiatiques, hystériques ou conversifs. On a également signalé des épisodes psychotiques aigus, du type confuso-oniriques , rappelant le delirium tremens, ou à type de bouffées délirantes ; enfin, des épisodes transitoires chroniques évoquant la symptomatologie de psychoses chroniques ont été signalés : soit qu'il s'agisse d'état de désorientation de type korsakowien, soit qu'il s'agisse d'états pseudo-schizophréniques".

On voit donc que pratiquement toute la symptomatologie psychiatrique peut s'observer.

De nombreux auteurs ont tenté d'établir la fréquence des divers types de symptomes.

Waldenström estime que ce sont les manifestations hystériques qui sont les plus fréquentes, suivies par les syndromes dépressifs.

Carrère, dans sa thèse, propose une systématisation qui distingue plusieurs variétés de tableaux :

1°/ Accidents d'aspect pithiatiques

Ce sont les plus fréquents ; cependant, on risque parfois de confondre une véritable paralysie survenant au cours d'un accès aigu de la maladie, avec un tableau névrotique de conversion. C'est là un problème délicat d'autant que les paralysies peuvent survenir chez des sujets présentant une structure hystérique de la personnalité, avec théatralisme et hyperexpressivité.

2°/ Tableau de régression mentale avec négativisme à forme confusionnelle ou psychotique

Les premières manifestations psychiatriques peuvent revêtir l'aspect de certaines formes d'entrée dans la schizophrénie. Ainsi, on a pu observé des bizarreries du comportement, de l'incohérence, des préoccupations hypochondriaques, voire des attitudes franchement catatoniques : attitudes figées, mutisme etc...

3°/ Syndrome de Korsakoff

Il peut exister des troubles de la mémoire, avec confusion mentale plus ou moins importante, fausses reconnaissances, affaiblissement intellectuel, incohérence des propos.

4°/ Délires d'interprétations

Le tableau peut être évocateur de paranoia, avec auto-accusations, délire de persécution, de posséssion ou de grandeur. Lorsqu'à ce stade se surajoutent hallucinations et confusion mentale, le diagnostic de délirium tremens est parfois évoqué.

5°/ Psychoses hallucinatoires

Les hallucinations sont le plus souvent auditives, parfois visuelles, s'accompagnant d'un comportement paranoide.

6°/ Stade de confusion mentale stuporeuse

Certains malades psychiquement très atteints présentent un grand syndrome confusionnel avec indifférence totale, stupeur, voir coma.

7°/ Anxiété

L'auteur distingue trois tableaux :

1) celui d'une anxiété diffuse de type névrotique avec dépression ou agitation ;

2) une anxiété de type hypochondriaque, nettement cénestopathique, avec douleurs des membres ou du tronc. Le malade utilise souvent des descriptions imagées ou théatrales de ces douleurs. Mais une fois la crise porphyrique terminée, le terrain n'est pas forcément hypochondriaque cénestopatique, ce qui plaide en faveur de la nature réellement organique de ces malaises.

3) L'angoisse peut enfin s'accompagner de dépression mélancolique, avec tristesse, idées noires, inhibition psychomotrice. Nous avons déjà signalé des tentatives de suicides chez certains malades.

Pour Carrère, toutes ces formes psychiatriques peuvent apparaître, pendant une crise, chez un même sujet. L'auteur souligne que "des tableaux en apparence différents, mais reposant sur un même terrain de base, peuvent se succéder, s'intriquer", et rapporte le cas d'une malade qui a présenté successivement un accès mélancolique typique, une crise d'anxiété hypochondriaque, un épisode anxieux avec paralysies de type pithiatique.

Ceci va à l'encontre de ce qu'ont affirmé d'autres auteurs, comme Chanseau, ou F. Hanus, qui considèrent que les manifestations aigues ne sont que le renforcement, en quelque sorte, d'une structure de personnalité déjà pathologique à la base, et que "chaque porphyrie ferait sa névrose ou sa psychose" (Duret).

En fait, lorsque l'on étudie la personnalité de base du porphyrique, et son comportement en dehors des crises, on s'aperçoit qu'il s'agit presque toujours de structures déjà pathologiques, et la modalité d'extériorisation des troubles psychiques semble conditionnée par l'état psychique antérieur et sous-jacent : Tel sujet qui présente depuis toujours un fond

anxieux avec tendances hypochondriaques, extériorisera vraisemblablement, au cours d'une crise, une grande angoisse hypochondriaque, plutôt qu'une colère clastique ou qu'un syndrome maniaque. Tel autre, lymphatique et renfermé sur lui-même, fera de préférence un épisode schizoïde, voire un syndrome dissociatif. Il paraît fort probable, bien que ce ne soit pas vérifié dans tous les cas, que la crise ne provoque qu'une exagération quantitative, plus qu'une transformation qualitative, des préoccupations préexistantes. Et il semble, à la lumière de ces constatations, que la porphyrie intermittente aigue, comme d'ailleurs tous les facteurs déclenchants, psychiques ou physiques d'une maladie mentale, ne fasse que stimuler une structure de personnalité déjà atteinte.

Parmi les facteurs déclenchants du syndrome psychiatrique aigu, et d'ailleurs de la crise porphyrique elle-même, on note avec une grande fréquence le role déterminant d'un traumatisme affectif. Il peut s'agir d'une mésentente conjugale, d'un divorce, de problèmes d'ordre sexuel, d'un échec professionnel, de difficultés matérielles, d'un stress provoqué par un accident de la route ou par une catastrophe. La survenue de la crise peut succéder immédiatement à ce traumatisme déclenchant, ou au contraire ne survenir que plusieurs semaines, voir des mois après.

Lorsqu'il s'agit d'un traumatisme crânien ou d'une intervention chirurgicale, il est évidemment difficile de faire la part entre les facteurs psychiques et les facteurs organiques qui interviennent dans le déclenchement de la crise. Cependant, bien souvent, la manière dont est vécu le traumatisme, et la façon dont le malade en parle, permettent de penser que c'est plus par son retentissement psychologique que par sa gravité organique que le traumatisme a été responsable de la crise.

Si la symptomatologie psychique se caractérise par son polymorphisme, on peut cependant distinguer certains symptomes particulièrement fréquents, sinon constants. C'est le cas de l'anxiété, comme l'a fait remarquer F. HANUS dans sa thèse. L'auteur explique son existence par le fait que le contexte pathologique est souvent très angoissant.

"Le malade souffre de douleurs effrayantes, qui lui arrachent des cris, il présente de subites amauroses, sent qu'il ne peut plus bouger bras et jambes, qu'une immense fatigue envahit tout le corps ; de plus il voit bien qu'au début le médecin ne croit pas à ses symptomes et parle d'imagination".

Les crises de porphyrie intermittente aigue sont génératrices d'angoisse pour ce malade qui se sent emprisonné dans une affection étrange, sur laquelle le médecin lui-même hésite à mettre un diagnostic. Quoi de plus angoissant en effet que de voir se répéter des crises bizarres, inconnues de tous y compris des médecins et auxquelles aucune thérapeutique n'apporte de véritable soulagement. A cela s'ajoute encore la notion familiale avec parfois l'issue fatale d'un ou de plusieurs membres de la famille porteurs de la tare. A l'attitude psychique individuelle modifiée s'ajoute un contexte familial psychique provoquant une aggravation mutuelle dans la Fratrie.

La transmission héréditaire d'une maladie mystérieuse et jugée grave accentue, chez la jeune fille ou la jeune femme, le comportement angoissé.

L'anxiété du porphyrique s'exprime volontiers sur le mode somatique. On observe en effet avec une particulière fréquence, palpitations, sensations d'oppression, de manque d'air, d'étouffement, de boule dans la gorge ou dans la poitrine. Précordialgies et cénestopathies hypochondriaques sont également fréquentes. C'est cette angoisse qui détermine l'apparition des réactions dépressives, des crises d'agitation, et des autres symptomes psychiques, qui en sont presque tous la conséquence plus ou moins directe.

On comprend aisément que dans un tel contexte affectif, survien-nent insomnie, anorexie, dépression, idées de suicide.

Conséquence de l'anxiété, l'insomnie est quasi constante. La vigilance nocturne entraînera, au bout d'un certain temps, une somnolence diurne.

Certains auteurs ont cependant rapporté des cas d'anorexie d'origine délirante (délire d'empoisonnement).

Les manifestations dépressives sont très fréquentes. DURET les retrouve dans la plupart de ses observations. Ce qui est frappant ici, c'est que le syndrome dépressif peut précéder la crise, constituant, comme le dit CHANSEAU, une véritable "Aura psychiatrique", qui semble n'être qu'un état de passage vers les manifestations névropathiques, schizophréniformes, paranoïdes, maniaques ou mélancoliques.

Les tentatives de suicides dans ces formes sont relativement rares, et presque toujours manquées, comme elle le sont la plupart du temps chez les hystériques authentiques. Le plus souvent il ne s'agit que d'idées de suicide, exprimées sur un mode hyperexpressif et théâtral inquiétant souvent l'entourage. La tentative de suicide, même manquée, peut avoir des conséquences particulièrement graves lorsque les barbituriques sont utilisés comme moyens. Dans ce cas, l'emploi de ces drogues, dont nous avons souligné les effets désastreux pour les manifestations cliniques de la porphyrie intermittente aigue, peut encore aggraver le tableau.

Certains auteurs (Chanseau par exemple) ont affirmé qu'il n'y a jamais de phénomènes de conversion hystériques. Dans les observations que rapporte cet auteur, le diagnostic d'hystérie ne fut évoqué qu'en dernier recours, devant un tableau difficile à définir, changeant, polymorphe, atypique. Les Paralysies ne seraient donc pas des signes de conversion même dans un contexte pithiatique, mais bien des paralysies organiques authentiques.

D'autres auteurs, au contraire (F. HANUS par exemple) ont noté au cours des crises opisthotoniques, la survenue de crises trémoriques, avec tremblement généralisé au repos, ne s'exagérant pas à l'occasion des mouvements et ressemblant aux tremblements névropathiques. Comme le souligne Woolinez " Ce tremblement non rythmé, saccadé, n'a ni les caractères des clonies épileptiques, ni l'aspect désordonné de la chorée ". Il semble que l'on puisse l'assimiler à un phénomène de conversion, de même que les contractures ou certains pseudo-paralysies. Il arrive en effet qu'une suggestion

ferme suffise à faire régresser certaines paralysies (NOEL), ou que celles-ci disparaissent subitement lorsque le contexte psychologique se modifie.

"Le diagnostic de ces paralysies hystériques reste toujours délicat en raison de la possibilité, sinon de la fréquence, des neuropathies périphériques", conclut F. HANUS.

On observe très souvent des états d'excitation ou d'agitation, de type hystérique, voire maniaques, résistant aux thérapeutiques électives.

A coté de toute cette symptomatologie névrotique, centrée sur l'angoisse et ses conséquences, il existe des troubles réellement psychotiques : confusion mentale, hallucinations, délires.

Les épisodes confusionnels sont très fréquents. Pour certains auteurs, ce seraient les plus fréquentes de toutes les manifestations psychiques de la maladie. Ils sont le plus souvent inauguraux, précédant de quelques jours l'apparition des autres symptomes, le plus souvent annoncés par une élévation de l'excrétion des porphyrines et de leurs précurseurs.

Ces états confusionnels s'accompagnent parfois de crises convulsives, de fugues, d'agitations, d'hallucinations visuelles ou auditives. Le diagnostic de délirium trémens peut être alors évoqué. Parfois, la confusion ne survient que la nuit ; elle est alors de type onirique. Des phrases stuporeuses alternent souvent avec les états d'agitation. La disparition du syndrome confusionnel précède dans certains cas, la régression des paralysies.

Les hallucinations surviennent en général au cours de ces états confuso-oniriques. Parfois, elles réalisent un simple onirisme, ailleurs, elles s'intégrent dans un état psychotique subaigu ou chronique. Les hallucinations sont le plus souvent auditives, parfois visuelles, plus rarement cénesthésiques. Il peut s'agir d'illusions hystériques ou de pseudo-hallucinations.

Des troubles psychotiques d'allure maniaco-dépressive ou paranoide peuvent également se rencontrer. Le tableau constitué est en général batard. On parle d'états pré-psychotique, d'impression psychotique. Qu'il s'agisse d'agitation schizophrénique, d'élément mélancoliques, d'état maniaque, on

observe toujours un rapport étroit entre l'apparition du trouble psychiatrique et la coloration foncée des urines. Le changement de coloration se produit, selon F. HANUS avant l'apparition des troubles.

Pour d'autres au contraire, l'élément psychique constitue une aura qui précède toutes les autres anomalies.

En conclusion, on peut distinguer essentiellement deux ordres de manifestations psychiatriques : des troubles névropathiques et des troubles psychotiques. Les premiers, de gravité variable, revêtent souvent un aspect hystérique. Les seconds sont constitués dans la plupart des cas par le syndrome confusionnel : syndrome de Korsakoff, pseudo délirium trémens, syndrome confuso-onirique.

Sur le plan pronostic, les troubles névropathiques aigus régressent la plupart du temps avec les autres signes de la maladie, souvent d'ailleurs avant ceux-ci. Le pronostic semble devoir être plus réservé en ce qui concerne les troubles psychotiques confusionnels ou confuso-oniriques. Leur évolution est imprévisible ; ils peuvent se réduire à l'état psychique particulier de fond qu'on retrouve pratiquement chez tous les sujets atteints de porphyrie intermittente aigue.

Dans d'autres cas, leur évolution est longue, émaillée de rémissions et de rechutes, voire même très chronique, comme en témoigne, dans certains cas, l'internement pour de longues années, dans un établissement psychiatrique.

Nous insisterons une nouvelle fois sur le fait fondamental, à savoir que le mode d'extériorisation des troubles psychiatriques semble conditionné par l'état psychique antérieur et sous-jacent.

La personnalité du porphyrique, en dehors des crises, est en effet particulière. On note souvent une hypersensibilité, un fond anxieux, des manifestations phobiques, une inadaptation sexuelle, un caractère lymphatique, avec parfois crises de colères, irritabilité, instabilité.

Il semble donc apparaître que les porphyries aigues se manifestent sur un terrain particulier, en général de type névrotique. Les tests psychométriques ont pu montrer la fréquence particulière d'une structure hystérique.

Lorsque l'on étudie les antécédents de ces sujets, on retrouve assez souvent des personnalités fragiles, ayant présenté depuis l'enfance des difficultés d'adaptation. Des spasmes du sanglot ont pu être notés dans certains cas.

Le problème reste posé de savoir si la porphyrie se développe avec prédilection chez des sujets au psychisme fragilisé, comme le pense ROTH, ou si cette fragilité psychique est au contraire due à l'affection.

Le contexte familial semble jouer un role important dans la survenue des troubles et leur évolution. En effet, cette maladie mystérieuse, mal connue des médecins, réputée grave, contre-indiquant l'absorption d'inombrables médicaments, pouvant être aggravée subitement par un fait en apparence mineur, ou passé inaperçu représente une menace permanente et crée très rapidement un climat d'angoisse extrême au sens de cette famille, dont un membre sur deux est atteint.

Lorsque le diagnostic de porphyrie intermittente aigue est posé par erreur, le sujet et sa famille entière risquent de développer une véritable névrose d'angoisse collective qui persistera en s'amplifiant jusqu'à ce que le diagnostic de porphyrie soit infirmé de façon certaine.

On voit ici à quel point il est difficile de dissocier devant une porphyrie authentique, les manifestations psychiques réellement produites par la maladie et celles qui ne sont que les réactions à la menace que représente l'affection pour le sujet et son entourage.

WETTERBERG a étudié statistiquement la fréquence des troubles psychiques de la porphyrie en tirant au sort, à partir des membres de 40 familles porphyriques suédoises. 37 sujets atteints et 39 sujets indemnes de la tare.

Le syndrome psychique était présent 21 fois parmi les 37 malades, et 11 fois seulement parmi les 39 indemnes. On peut en conclure qu'il se rencontre avec une fréquence significativement supérieure chez les sujets atteints de la maladie. La fréquence du syndrome psychique de la porphyrie n'est donc pas due au hasard. De plus, chez les membres non atteints d'une famille porphyrique, la fréquence d'anomalies psychiques est plus grande que dans le reste de la population. Il semble, à la lumière de ces constatations, qu'il pourrait exister un terrain névrotique particulier dans les familles porphyriques, indépendamment de la préqence ou de l'absence de la tare.

La pathogénie du syndrome psychique de la porphyrie intermittente aigue est actuellement inconnue. Il n'existe aucun rapport direct entre les troubles biochimiques et les manifestations cliniques. On sait d'autre part que les porphyrines sont dépourvues d'action pharmacodynamique.

Il n'existe pas de traitement spécifique à ce syndrome. La thérapeutique ne peut être que symptomatique ou, mieux, prophylactique. La prophylaxie consiste surtout à éviter les drogues dangereuses, ainsi que les traumatismes affectifs. On préconisera un mode de vie calme et régulier, avec un régime alimentaire normal, en interdisant toute boisson alcoolisée. L'enquête familiale devra être faite systématiquement.

Sur le plan symptomatique, aucune prescription ne doit être effectuée avant d'avoir pratiqué le test de GRANNICK.

Un contrôle constant de l'excrétion des porphyrines est nécessaire.

On s'efforcera, au cours des psychothérapies, de rassurer le malade en démystifiant la porphyrie intermittente aigue qui est une affection bénigne une fois reconnue.

C O N C L U S I O N

Compte tenu de leur grande variabilité, les troubles psychiques constituent les manifestations les plus fréquentes de la Porphyrie Intermittente Aigue.

Affection génétiquement déterminée, celle-ci se caractérise biochimiquement par des troubles du métabolisme des porphyrines entraînant une élimination urinaire excessive de ces pigments.

Les troubles psychiques sont caractérisés essentiellement par la diversité du degré de leur gravité et de leur évolution, ainsi que par leur polymorphisme.

On peut en effet observer, en plus des manifestations psychiques mineures, qui ne sont jamais absentes, des formes très variées simulant pratiquement tous les grands syndromes psychiatriques. Si la fréquence de ces syndromes majeurs n'est pas très élevée, elle est cependant loin d'être négligeable.

L'évolution du syndrome psychique est en général régressive. Il peut néanmoins être durable. Dans ce dernier cas, il est difficile de faire la part entre le rôle des facteurs psychiques constitutionnels et celui de la porphyrie.

De toutes manières, il semble que la Porphyrie Intermittente Aigue provoque des manifestations psychiatriques étroitement liées à la personnalité antérieure du sujet. Il s'agit donc d'une exacerbation de troubles de la personnalité préexistant à un degré infra-clinique depuis la première enfance, et que la maladie elle-même ne fait qu'accentuer.

Exacerbation quantitative plus que bouleversement qualitétif, telle est une des caractéristiques de ce syndrome psychique.

D'ailleurs il est à souligner que la Porphyrie Intermittente Aigue peut créer par elle-même une atmosphère familiale ou individuelle particulière. La maladie peut en effet provoquer chez plusieurs membres de la famille des épisodes pathologiques parfois d'une extrême gravité et même mortels, et engendrer de ce fait chez les autres membres de la famille un état d'angoisse permanent.

Sur le plan étiopathogénique, l'existence de lésions cérébrales régressives directement liées au trouble métabolique et responsables de son expression psychique à l'heure actuelle purement hypothétique.

La Porphyrie Intermittente Aigue soulève une fois de plus, et de façon particulièrement nette, le problème si difficile de la corrélation entre un désordre biochimique métabolique et des modifications souvent spectaculaires de l'ensemble du vécu affectif et de l'être-au-monde d'une personne.

Deux phénomènes fondamentaux permettent d'intégrer ce syndrome psychique dans le cadre psychiatrique général.

1°/ Les troubles psychiques de la Porphyrie Intermittente Aigue illustrent une nouvelle fois le fait qu'on ne délire qu'avec ce qu'on a, c'est-à-dire que, soumise au même stimulus, chaque personnalité extériorisera un syndrome psychique correspondant à sa structure préexistante et à ses antécédents affectifs.

2°/ On ne délire pas sans une étincelle qui met le feu aux poudres. Un stimulus semble nécessaire pour déclencher un syndrome psychique. Ce stimulus peut être un traumatisme affectif, même dans la Porphyrie Intermittente Aigue.
C'est ce qui explique que les sujets atteints de cette affection présentent des troubles psychiques soit au moment des épisodes aigus de la maladie, soit à l'occasion d'un choc émotif.

Comme pour la Porphyrie Aigue Intermittente en général, il n'existe actuellement aucune thérapeutique autre que symptomatique pour les troubles psychiques de cette affection.

BIBLIOGRAPHIE

GAJDOS A. Medecine et Biochimie. Masson, 1967.

GAJDOS A.ET GAJDOS-TOROK M. Porphyrines et Porphyries. Masson, 1969.

CHANSEAU J.C. Les Porphyries intermittentes aigues, syndrome neuropsychique et neuropathie. Thèse, 1966.

HANUS F. A propos des troubles mentaux dans les Porphyries These, 1969.

GIBNEY G.N. Schizophrenia in association with erythropoietic protoporphyria, report of a case. Br. J. Psychiatry, juil. 72

CARVEY M.W. . . Hepatic Porphyria with mental symptoms. Four missed cases. Lancet, 15 luil 1972.

OLAJOSSY M. Case of psychic disorders in nepatic porphyria. Pol.Tyg.Leg. 1972.

PARRY J.Y. Intermittent mental disorders and Porphyria. Ann.Med.Psychol. Jan. 1974.

CARON J.C. Manifestations neuropsychiques des porphyries. Lille Med. Juin-Juil. 1972

WETTERBERG Acute Intermittent Porphyria . Thèse 1967

Vu , le Président de Thèse

Y. PELICIER

Vu , le Doyen de la Faculté
NECKER - ENFANTS MALADES

H. JEROME

Vu et permis d'imprimer
Le Recteur de l'Académie de Paris
R. MALLET